

Pubertà Precoce diagnosi

Aggiornamento 15 ottobre 2015

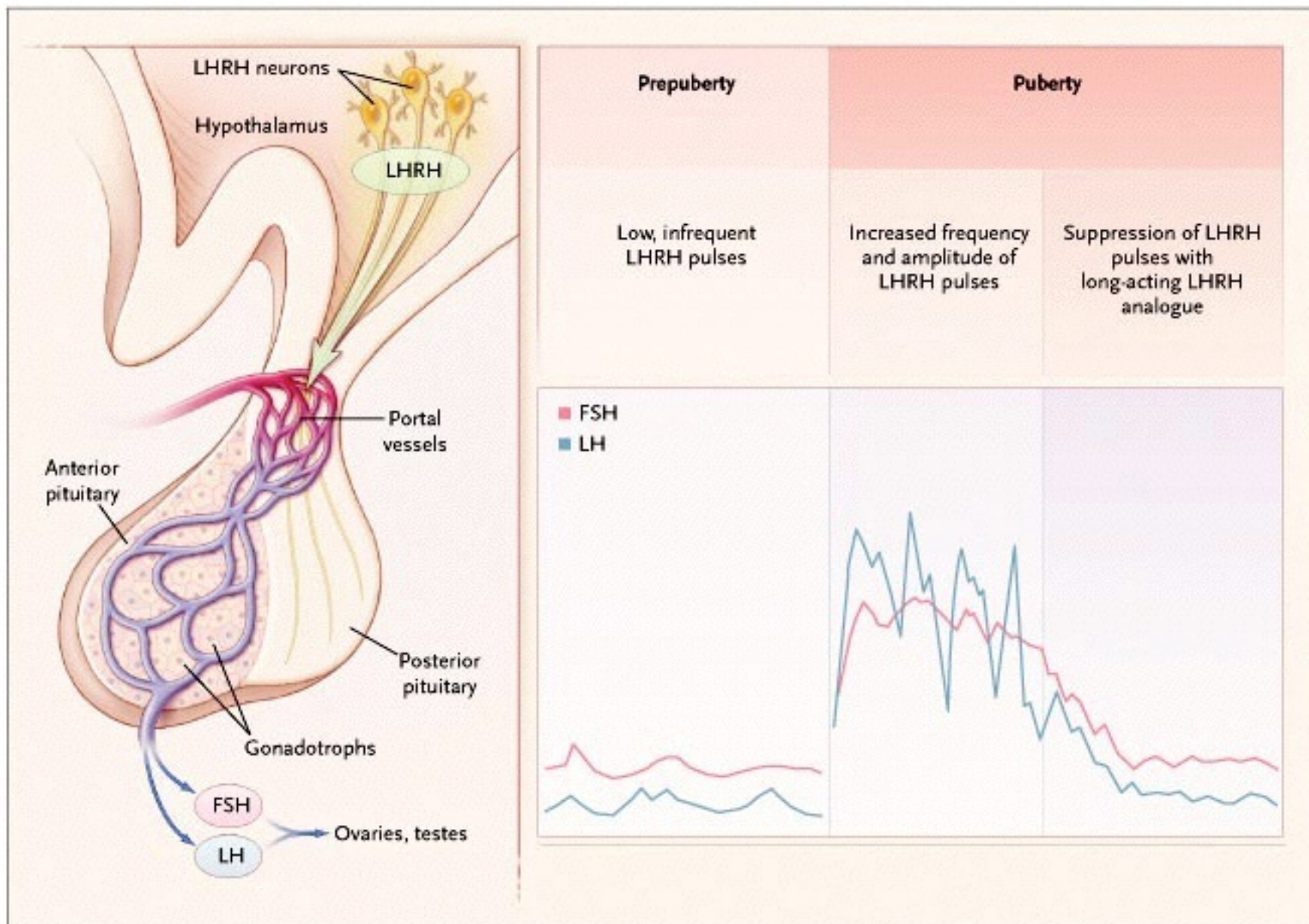
PUBERTÀ PRECOCE

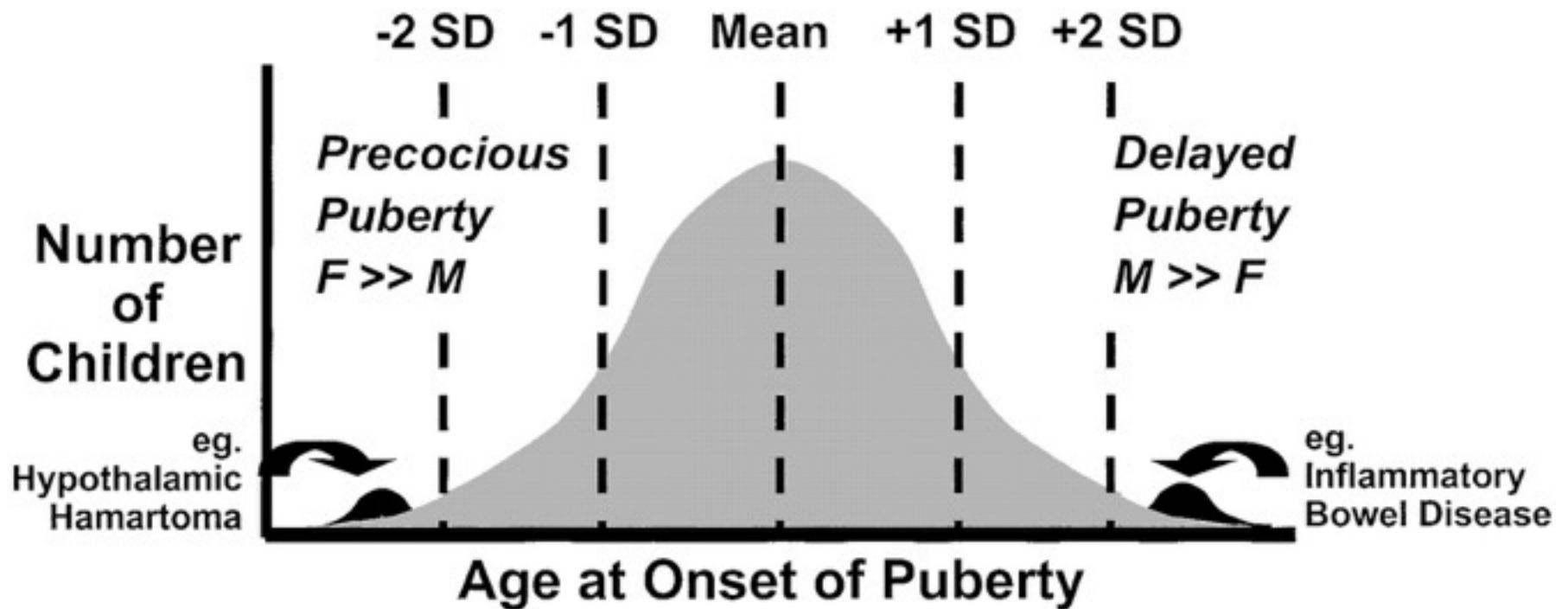
- **Definizione:**

segni puberali comparsi -3DS rispetto alla media

Comparsa di caratteristiche sessuali secondarie:

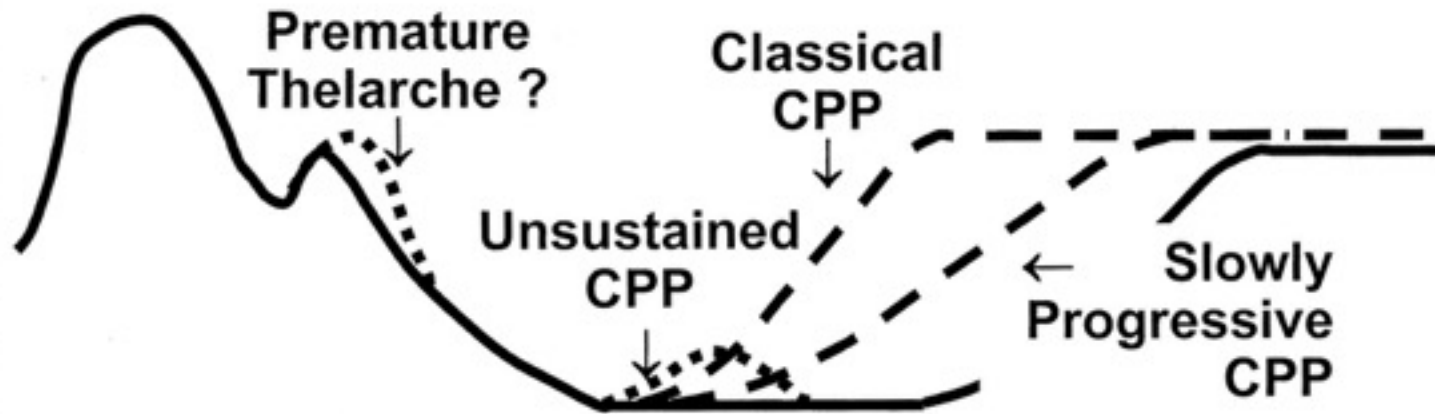
- **Nelle femmine - prima degli 8 anni**
- **Nei maschi - prima dei 9 anni**





Palmert MR & Boepple PA. J C E & M 2001; 86: 2364-2368

Early Pubertal Development

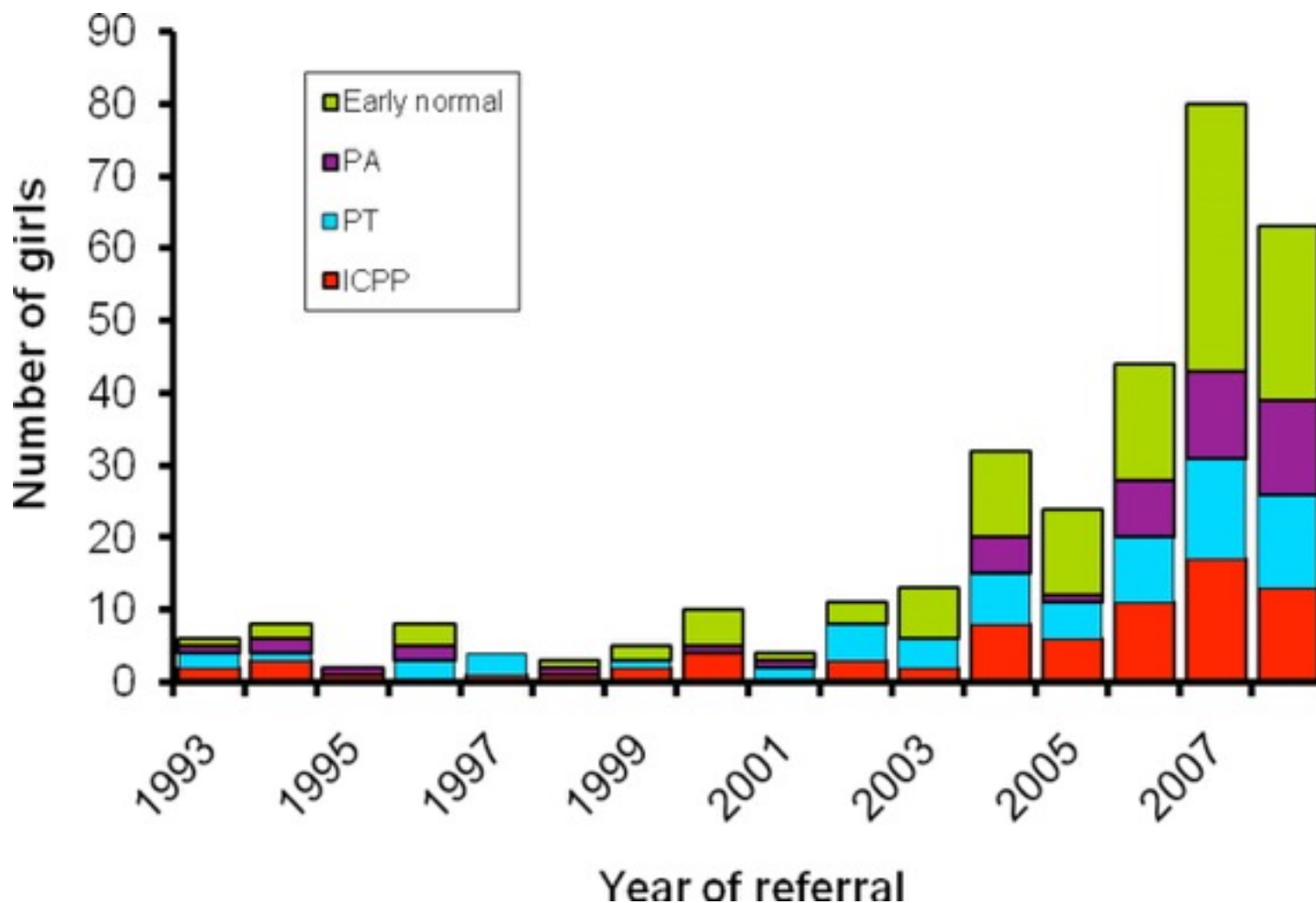


Late or Absent Puberty



FETAL INFANCY CHILDHOOD PUBERTY ADULT

Number of girls per year diagnosed with ENV puberty, PA, PT, and ICPP according to year of referral (1993–2008) in a single tertiary pediatric endocrine center.



Mogensen S S et al. JCEM 2011;96:1393-1401

THE JOURNAL OF
CLINICAL
ENDOCRINOLOGY
& METABOLISM

PUBERTÀ PRECOCE

Definizione:

- segni puberali comparsi -3DS rispetto alla media

Femmina:

bottone mammario B 2	< 8,0 anni
peluria pubica Ph 3	< 8,5 anni
menarca	< 9,5 anni

Maschio:

volume testicolare 4 ml (2.5 cm)	< 8,5 anni
peluria pubica Ph 2	< 9,0 anni
peluria pubica Ph 3	< 10,0 anni

Pubertà precoce

Incidenza:

2.5% della popolazione femminile

molto minore nella popolazione

maschile

Diagnosi differenziale delle precocità puberali

- pubertà precoce vera (o centrale)
- pseudopubertà precoce isosessuale (o eterosessuale)
o periferica
- pubertà precoci parziali o incomplete (o dissociate)
 - telarca prematuro
 - pubarca prematuro
 - menarca prematuro

CAUSE DI PRECOCITÀ PUBERALE

- *GnRH dipendenti*

Idiopatica (sporadica o familiare)

Neoplasie o lesioni del SNC

idrocefalo, trauma cranico, amartoma ipotalamico, esiti di encefalite o ascessi, neurofibromatosi, craniofaringioma, glioma del chiasma, pinealoma, sella vuota

- *Non GnRH dipendenti*

Sindrome di McCune Albright (f)

Neoplasie secernenti gonadotropine

epatoma, corionepitelioma, teratoma

Ipotiroidismo congenito o acquisito non trattato

Sindrome adrenogenitale (m)

Tumori surrenalici, ovarici, testicolari

Pubertà precoce maschile familiare gonadotropo-indipendente (m)

iatrogena

- *Incomplete*

Telarca prematuro, Pubarca prematuro, Menarca prematuro

Approccio alla precocità puberale

- **stabilire se vi è una pubertà in atto**
- **differenziare se centrale o periferica**
- **stabilire l'eziologia**
- **valutare la progressione e gli effetti a distanza**
- **decidere se trattare o meno**

Clinico

- Anamnesi
- Esame clinico
 - stadi puberali
 - velocità di crescita

Esami di primo livello

- Rx età ossea
- Ecografia pelvica con misurazione di utero e annessi (F)

Esami di secondo livello*

- Dosaggi di estradiolo (F) o testosterone (M), deidroepiandrosterone (DHEA) o DHEA-solfato (DHEA-S), 17-OH progesterone (17-OH P), β -HCG
- Test GnRH ev (standard o semplificato) o test con GnRH analogo

Esame di terzo livello (per chiarire la causa)

- RM encefalo

* La valutazione della funzionalità tiroidea dovrebbe precedere le determinazioni di secondo livello. F=femmina; M=maschio.

Comparsa precoce dei segni puberali - bambine -

**esami di primo livello per stabilire se
vi è una pubertà in atto:**

- **Ecografia pelvica**
con misurazione di utero e annessi
- **Rx età ossea**
Rx mano e polso



Perché l'età ossea ?

- **Valutazione preliminare delle anomalie di crescita (raffronto E.C. - E.O.)**
 - concordante normale, bassa statura costituzionale
 - ritardata ritardi staturali endocrini, malattie croniche, ritardo costituzionale di crescita e sviluppo
 - avanzata pubertà precoce pseudopubertà precoce
- **Valutazione potenziale accrescitivo del bambino**
- **Previsione statura definitiva**
 - Bayley & Pinneau, Tanner, Roche-Wainer-Thissen RWT.

- **Ecografia pelvica (f):**

utero:

diametro longitudinale uterino ($> 3,6$ cm)

differenziazione collo-corpo,

linea di vacuità endometriale

ovaie:

dimensioni

esclusione di cisti ovariche o altro

Tabella 1 Classificazione delle forme di pubertà precoce**Pubertà precoce centrale (GnRH-dipendente)**

Pubertà precoce vera idiopatica	Sporadica o familiare
Tumori del SNC	Glioma del chiasma ottico (può essere associato a neurofibromatosi di tipo I), astrocitoma craniofaringioma, ependimoma, glioma, medulloblastoma, adenoma LH-secremente, pinealoma
Altri disturbi del SNC	Anomalie di sviluppo (amartoma ipotalamico) Anomalie congenite: cisti aracnoidea, cisti soprasellare, facomatosi, idrocefalo, mielomeningocefalo, displasia setto-ottica, sindrome della sella vuota* Anomalie acquisite: asfissia perinatale, infezioni del SNC, ascessi nel SNC, piccole dosi di irradiazione cerebrale; chemioterapia, traumi cranici
Cause genetiche	Mutazioni attivanti KISS1 e GPR54
Secondaria all'esposizione cronica agli ormoni sessuali (di origine surrenalica, gonadica o ambientale)	Iperplasia surrenalica congenita Tumori secementi steroidi sessuali Sindrome di McCune-Albright Pubertà precoce maschile gonadotropo-indipendente (familiare o sporadica; con recettore LH costitutivamente attivato) Iatrogena: esposizione ad agenti che agiscono sul sistema endocrino alterandone le normali funzioni.
Forme reversibili	Lesioni occupanti spazio o comprimenti il SNC (ascessi, idrocefalo)

Pubertà precoce periferica (GnRH- indipendente)

Tumori	Tumori secementi gonadotropina: coriocarcinoma, corioepitelioma, teratoma, disgerminoma, epatoma, epatoblastoma Tumori secementi steroidi sessuali surrenalici: adenoma, carcinoma Tumori ovarici: delle cellule della granulosa, della teca Tumori testicolari: a cellule di Leydig
Disordini genetici	Iperplasia surrenale congenita (nei maschi) Pubertà precoce maschile gonadotropo-indipendente (familiare o sporadica; con mutazioni attivanti il recettore LH- testotossicosi), sindrome di McCune-Albright (con mutazione somatica attivante il gene GNAs)
Forme temporanee o reversibili	Ipotiroidismo primitivo di vecchia data non trattato, esposizione ad ormoni steroidi o gonadotropina esogeni, cisti ovariche

Varianti normali dello sviluppo puberale

Telarca prematuro
 Pubarca prematuro
 Menarca prematuro isolato

*La PPC è spesso associata a deficit di GH. SNC=Sistema Nervoso centrale.

France Zierysen
Gretel Guissard
Nash Damry
Ephraïm Freddy Avni

Sonographic imaging of the paediatric female pelvis

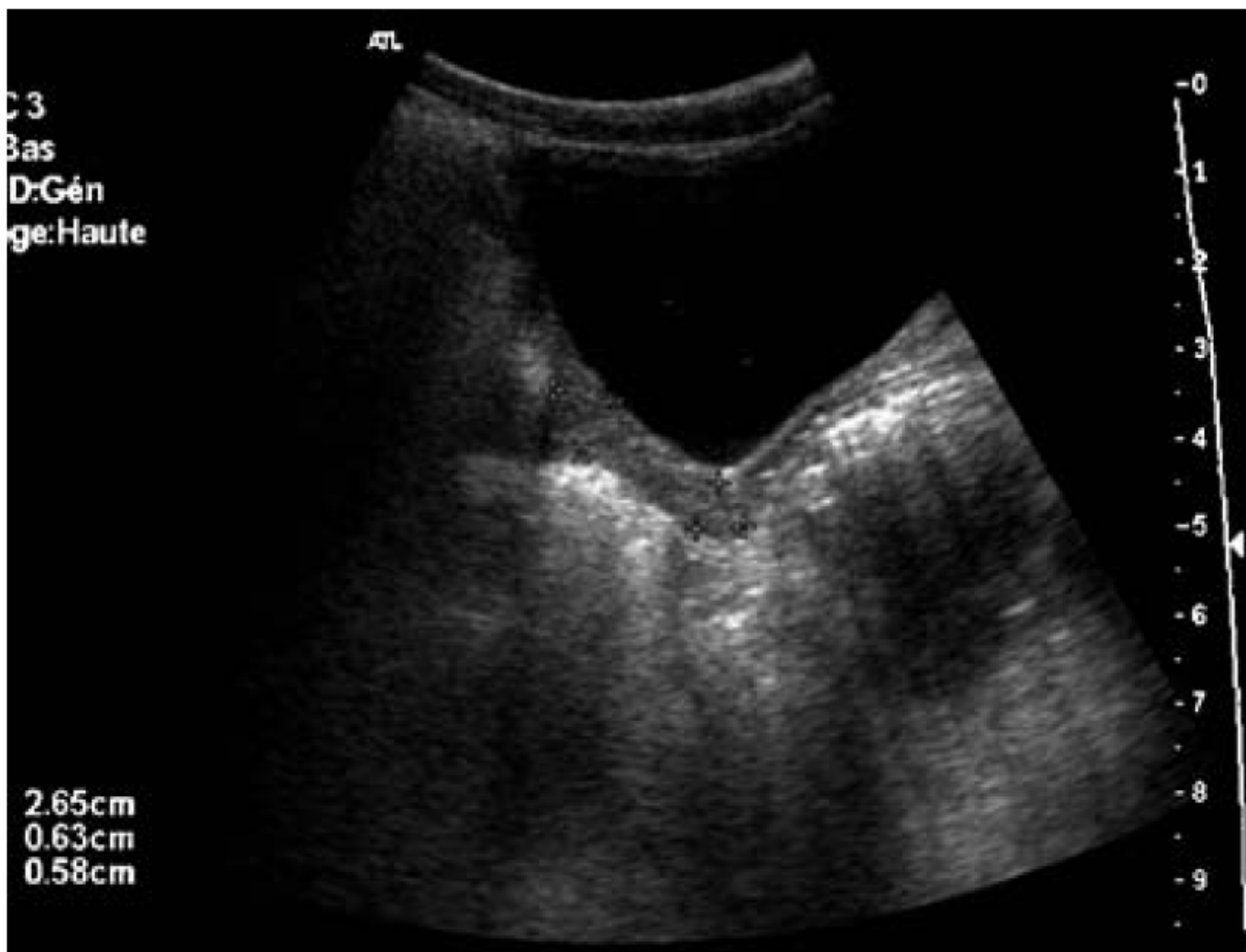
neonata: utero



France Ziereisen
Gretel Guissard
Nash Damry
Ephraïm Freddy Avni

Sonographic imaging of the paediatric female pelvis

prepubere: utero



France Zierysen
Gretel Guissard
Nash Damry
Ephraïm Freddy Avni

Sonographic imaging of the paediatric female pelvis

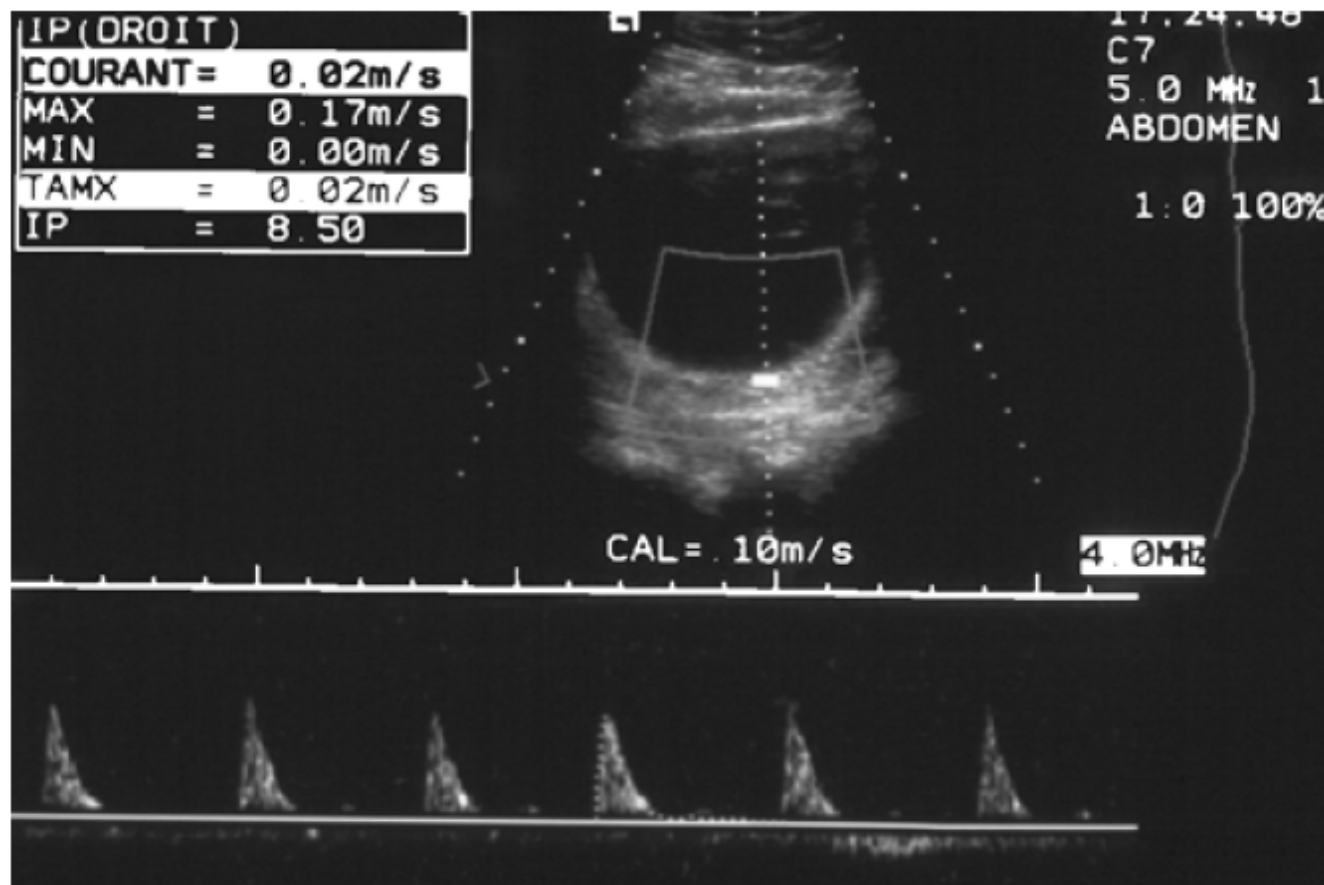
pubere: utero



France Zierysen
Gretel Guissard
Nash Damry
Ephraïm Freddy Avni

Sonographic imaging of the paediatric female pelvis

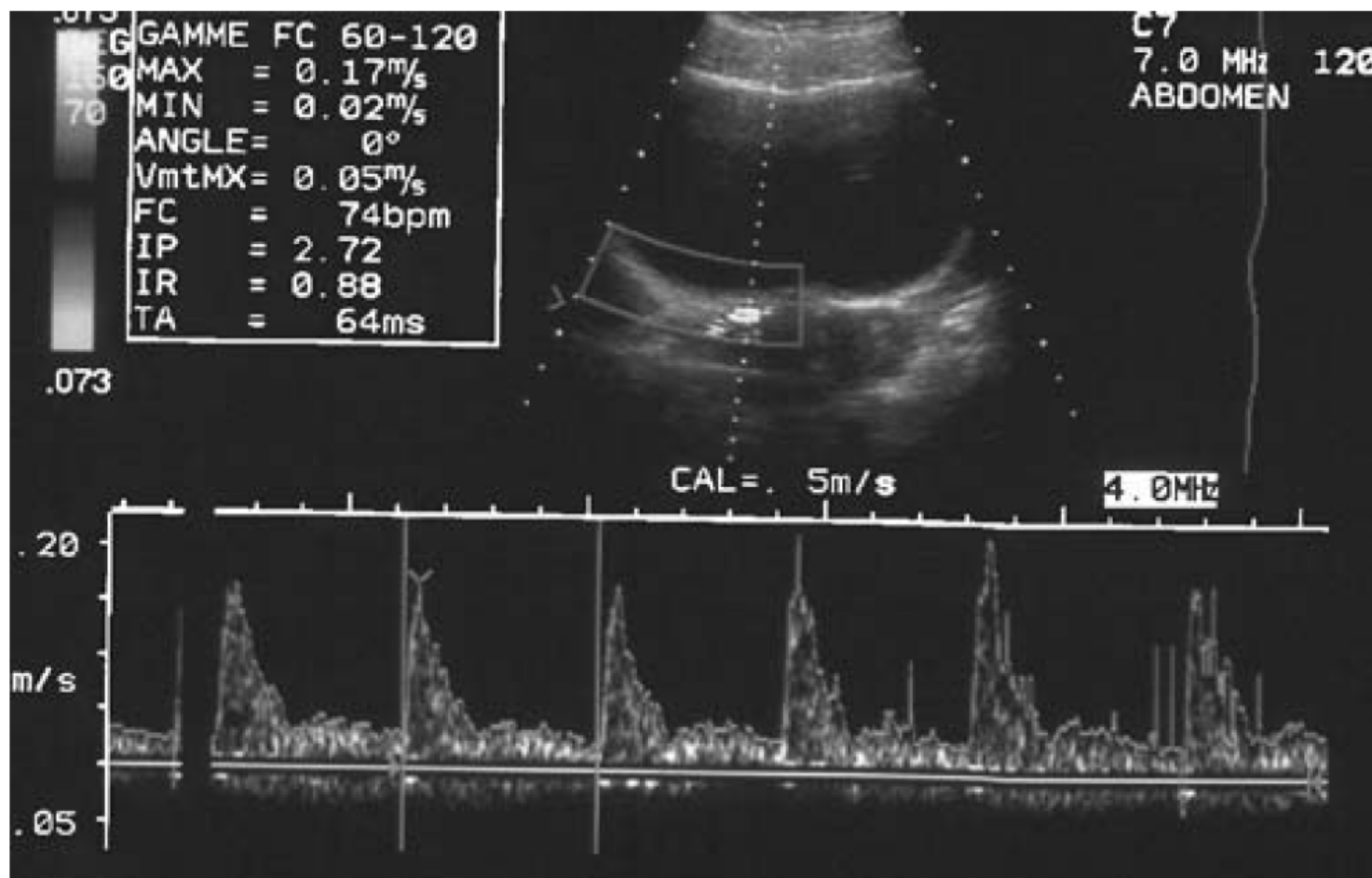
prepubere: doppler arterie uterine



France Zierysen
Gretel Guissard
Nash Damry
Ephraïm Freddy Avni

Sonographic imaging of the paediatric female pelvis

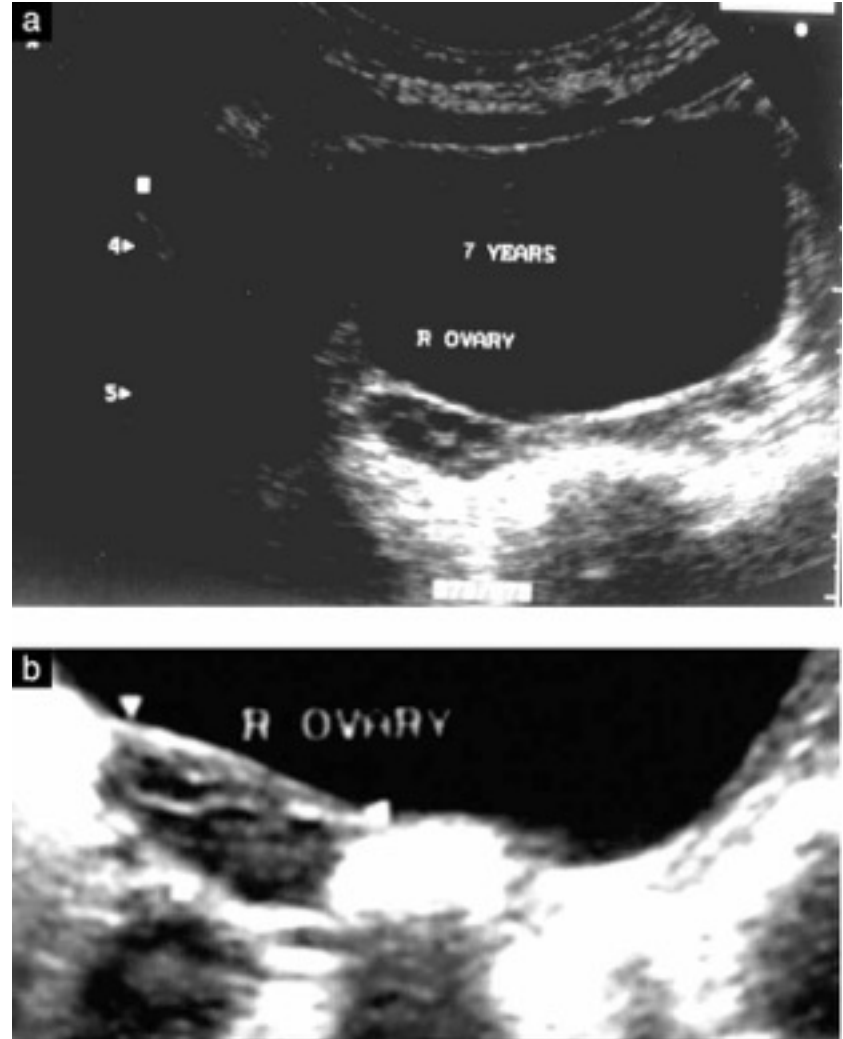
pubere: doppler arterie uterine



Female precocious puberty, obesity and polycystic-like ovaries

C. BATTAGLIA*, P. DE IACO*, L. IUGHETTI‡, F. MANCINI*, N. PERSICO*, A. D. GENAZZANI†, A. VOLPE† and D. DE ALOYSIO*

*III Department of Obstetrics and Gynecology, University of Bologna, Bologna and Departments of †Obstetrics and Gynecology and ‡Pediatrics, University of Modena, Modena, Italy



CLINICAL STUDY

Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche

Liat de Vries^{1,3}, Gadi Horev^{2,3}, Michael Schwartz^{2,3} and Moshe Phillip^{1,3}

¹Institute for Endocrinology and Diabetes, National Center for Childhood Diabetes and ²Imaging Department, Schneider Children's Medical Center of Israel, 14 Kaplan Street, Petah Tiqva 49202, Israel and ³Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

(Correspondence should be addressed to L. de Vries; Email: liatd@clalit.org.il)

Table 4 Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of clinical parameters found to be most significant on ANOVA.

	Sensi- tivity (%)	Speci- ficity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Uterine transverse diameter > 1.5 cm	67.9	100	100	39.5
Presence of endometrial echo	57.3	100	100	40.7
Fundus > 0.8 cm	82.5	76.4	94.2	48.1
Uterine length > 3.4 cm	80.2	57.8	89	40.7
Uterine volume > 2.0 ml	88.8	89.4	97.2	65
Ovarian circumference > 4.5 cm	66.6	85.7	95.4	36.3
Androstendione > 1.0 nmol/l	59	76	89	35.5
Peak LH > 5 mIU/ml	62	93.7	98	33.3
Bone-age SDS > 1	73.3	81.8	93.2	47.3

LH = luteinizing hormone; SDS = standard deviation score.

RICHIEDERE:

Ecografia pelvica

per misurazione di utero e annessi

Utility of breast ultrasonography in the diagnostic work-up of precocious puberty and proposal of a prognostic index for identifying girls with rapidly progressive central precocious puberty

V. CALCATERRA*, P. SAMPAOLO†, C. KLERSY‡, D. LARIZZA*, A. ALFEL†, V. BRIZZI*, F. BENEVENTI† and M. CISTERNINO*

*Department of Pediatrics and †Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pavia and IRCCS Policlinico San Matteo and ‡Biometric Unit, Scientific Direction, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy

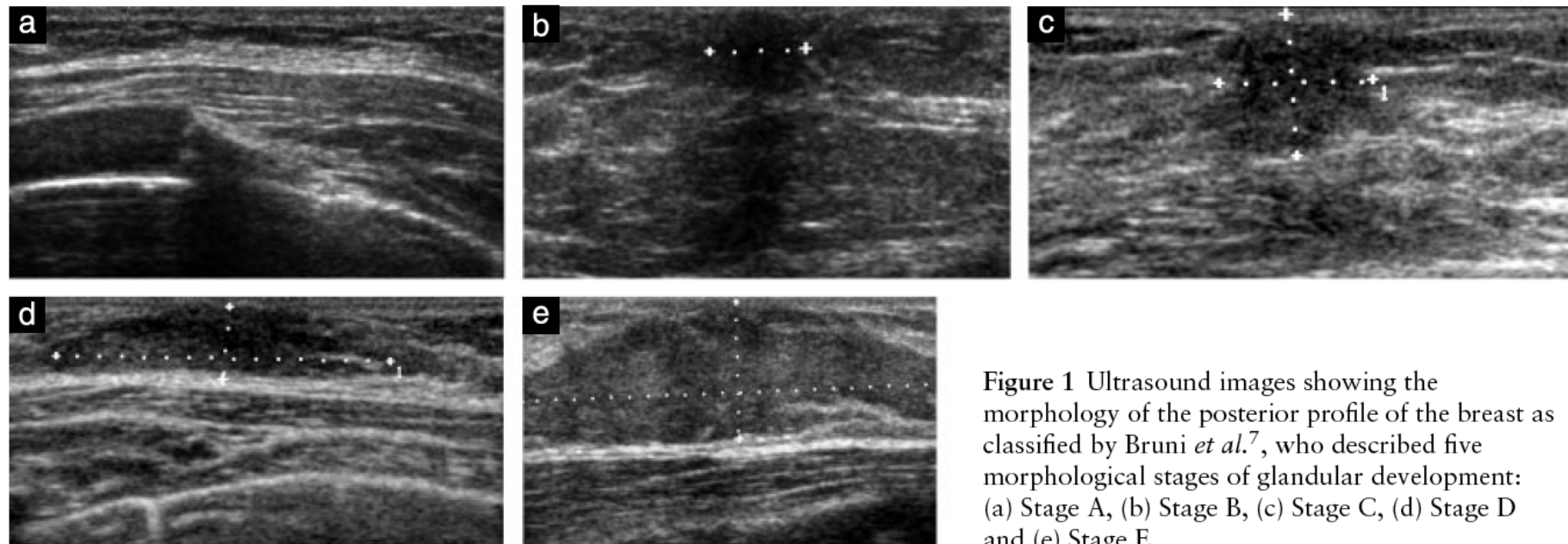


Figure 1 Ultrasound images showing the morphology of the posterior profile of the breast as classified by Bruni *et al.*⁷, who described five morphological stages of glandular development: (a) Stage A, (b) Stage B, (c) Stage C, (d) Stage D and (e) Stage E.

- Stage A, absence of glandular bud;
- Stage B, first appearance of the glandular bud;
- Stage C, growing glandular bud which displays a linear edge, roundish shape and appears quite distinct from the surrounding connective-adipose tissue;
- Stage D, branching glandular bud in which ramifications appear stemming from the periphery of the bud into the stromal matrix; and
- Stage E, a triangular phase whose glandular structure in its final phase of growth has a pyramidal shape, with an upward apex, which appears triangular on sonographic imaging.

Utility of breast ultrasonography in the diagnostic work-up of precocious puberty and proposal of a prognostic index for identifying girls with rapidly progressive central precocious puberty

V. CALCATERRA*, P. SAMPAOLO†, C. KLERSY‡, D. LARIZZA*, A. ALFEL†, V. BRIZZI*,
F. BENEVENTI† and M. CISTERNINO*

*Department of Pediatrics and †Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pavia and IRCCS Policlinico San Matteo and
‡Biometric Unit, Scientific Direction, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy

- Stage A, absence of glandular bud;
- Stage B, first appearance of the glandular bud;
- Stage C, growing glandular bud which displays a linear edge, roundish shape and appears quite distinct from the surrounding connective-adipose tissue;
- Stage D, branching glandular bud in which ramifications appear stemming from the periphery of the bud into the stromal matrix; and
- Stage E, a triangular phase whose glandular structure in its final phase of growth has a pyramidal shape, with an upward apex, which appears triangular on sonographic imaging.

Utility of breast ultrasonography in the diagnostic work-up of precocious puberty and proposal of a prognostic index for identifying girls with rapidly progressive central precocious puberty

V. CALCATERRA*, P. SAMPALO†, C. KLERSY‡, D. LARIZZA*, A. ALFEL†, V. BRIZZI*, F. BENEVENTI† and M. CISTERNINO*

*Department of Pediatrics and †Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pavia and IRCCS Policlinico San Matteo and ‡Biometric Unit, Scientific Direction, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy

Parameter

Uterine volume $\geq 5 \text{ cm}^3$

E2 level $\geq 50 \text{ pmol/L}$

Bone age $> 2 \text{ SD}$ above expected

Presence of an endometrial echo

Breast volume $\geq 0.85 \text{ cm}^3$

Comparsa precoce dei segni puberali - bambine -

Sulla base del quadro clinico e di questi due esami di primo livello l'endocrinologo pediatra potrà decidere se

- effettuare dei dosaggi ormonali nel sospetto di pubertà precoce (eco con segni di sviluppo ed età ossea avanzata)
- o ricontrollare la bambina dopo 3-4 mesi se gli esami sono nella norma.

Comparsa precoce dei segni puberali - bambine -

esami di secondo livello per stabilire se vi è una pubertà in atto, se è centrale o periferica e la sua causa:

- **Test con GnRH o GnRHα**

rivela l'attivazione ipofisaria in senso puberale

- **RM encefalo per ipotalamo e ipofisi (sempre)**

chiarisce l'etiologia della pubertà precoce

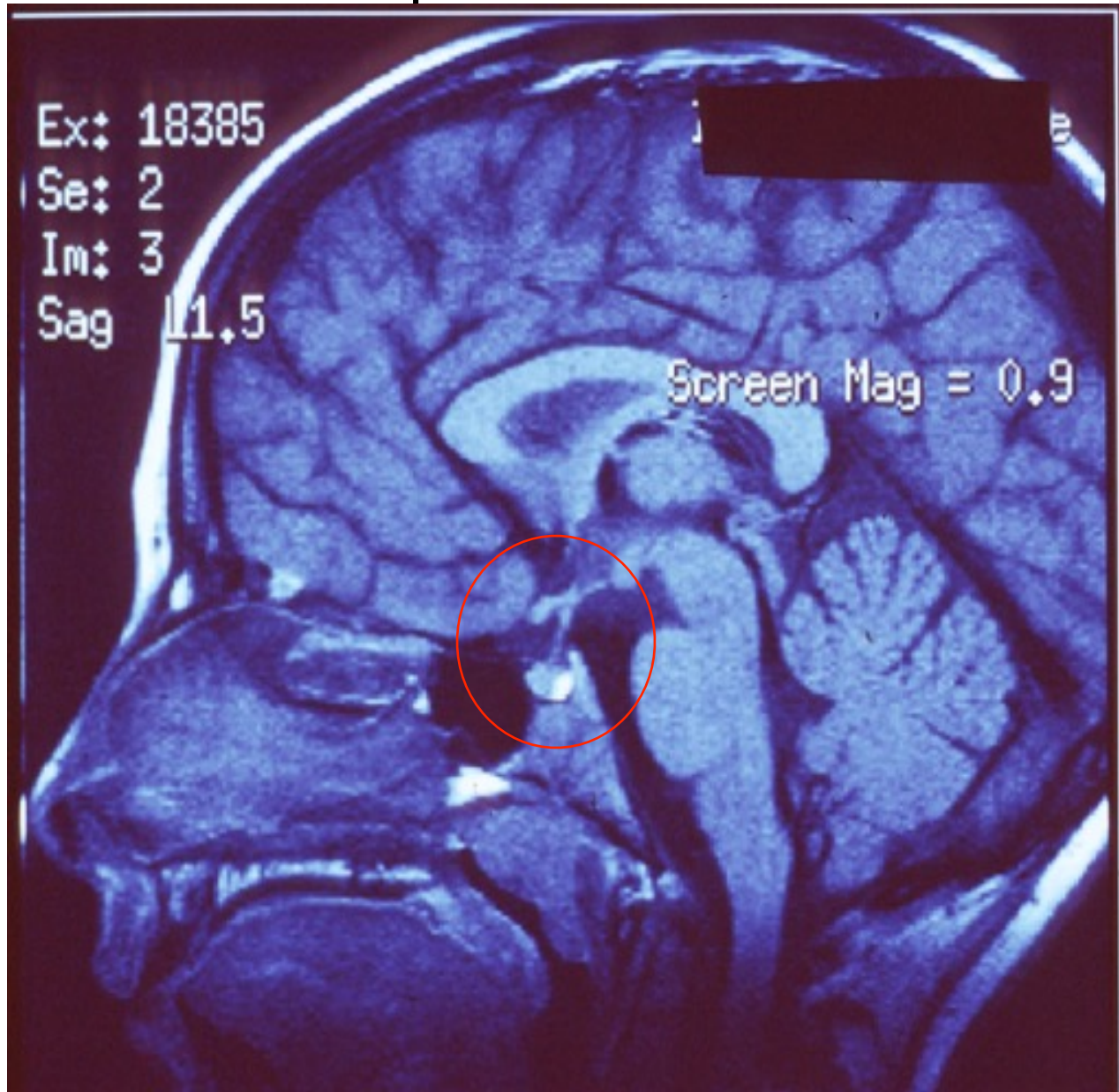
Conclusioni 1

- ★ Il GnRHa induce una maggiore stimolazione della secrezione delle gonadotropine rispetto a quella indotta dal GnRH.
- ★ Pertanto i valori di cut-off per una risposta puberale devono essere differenziati: nella nostra esperienza, $LH > 15$ U/L per il test con GnRHa e $LH > 6$ U/L nel test con GnRH

Conclusioni 2

- ✦ In alcune pazienti che hanno successivamente mostrato una progressione della pubertà, il test con GnRH α ha mostrato più precocemente una risposta puberale.
- ✦ I nostri risultati suggeriscono che il test di stimolazione con triptorelin è un test più sensibile rispetto al test con GnRH per la diagnosi precoce di PP.

RM Ipofisaria normale






ELSEVIER

Pathological and Incidental Findings on Brain MRI in a Single-Center Study of 229 Consecutive Girls with Early or Precocious Puberty

Signe Sloth Mogensen¹, Lise Aksglaede¹, Annette Mouritsen¹, Kaspar Sørensen¹, Katharina M. Main¹, Peter Gideon², Anders Juul^{1*}

¹ Department of Growth and Reproduction, Rigshospitalet, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark, ² Department of Radiology, Rigshospitalet, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

January 2012 | Volume 7 | Issue 1 | e29829

Pathological and Incidental Findings on Brain MRI in a Single-Center Study of 229 Consecutive Girls with Early or Precocious Puberty

Signe Sloth Mogensen¹, Lise Aksglaede¹, Annette Mouritsen¹, Kaspar Sørensen¹, Katharina M. Main¹, Peter Gideon², Anders Juul^{1*}

¹ Department of Growth and Reproduction, Rigshospitalet, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark, ² Department of Radiology, Rigshospitalet, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

January 2012 | Volume 7 | Issue 1 | e29829

Table 1. Anatomical description of 54 brain MRI with abnormal findings.

Newly diagnosed CNS pathologies	13	Known CNS etiologi	21	Incidental findings	20
Arachnoid cysts	5	Chiari II malformations and MMC	4	Pineal cysts	5
Hamartomas	2	Hamartoma/glioma and NF1	3	Pituitary microadenomas	4
Pilocytic astrocytoma	1	Astrocytomas	3	Pituitary enlargement	3
Hydrocephalus and corpus callosum agenesis	1	Encephalitis sequelae	2	Pituitary enlargement	2
Pineal tumour	1	Hydrocephalus	2	Asymmetric pituitary	1
Chiari II malformation	1	Meningitis sequelae	1	Absent septum pellucidum	1
Cortical dysplasia in left occipital lobe	1	Arachnoid cyst and septo-optic dysplasia	1	Variation of perivascular space (normal)	1
Pontine tumour	1	Traumatic CNS injury	1	Unspecific white matter lesion	1
		Brainstem tumour	1	Hyperintense thalamic lesion	1
		Germinoma	1	Bone proces (clivus)	1
		Porencephalic congenital cyst, hydrocephalus	1		
		Insult in left temporoparital region	1		

doi:10.1371/journal.pone.0029829.t001

Pathological and Incidental Findings on Brain MRI in a Single-Center Study of 229 Consecutive Girls with Early or Precocious Puberty

Signe Sloth Mogensen¹, Lise Aksglaede¹, Annette Mouritsen¹, Kaspar Sørensen¹, Katharina M. Main¹, Peter Gideon², Anders Juul^{1*}

¹ Department of Growth and Reproduction, Rigshospitalet, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark, ² Department of Radiology, Rigshospitalet, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

January 2012 | Volume 7 | Issue 1 | e29829

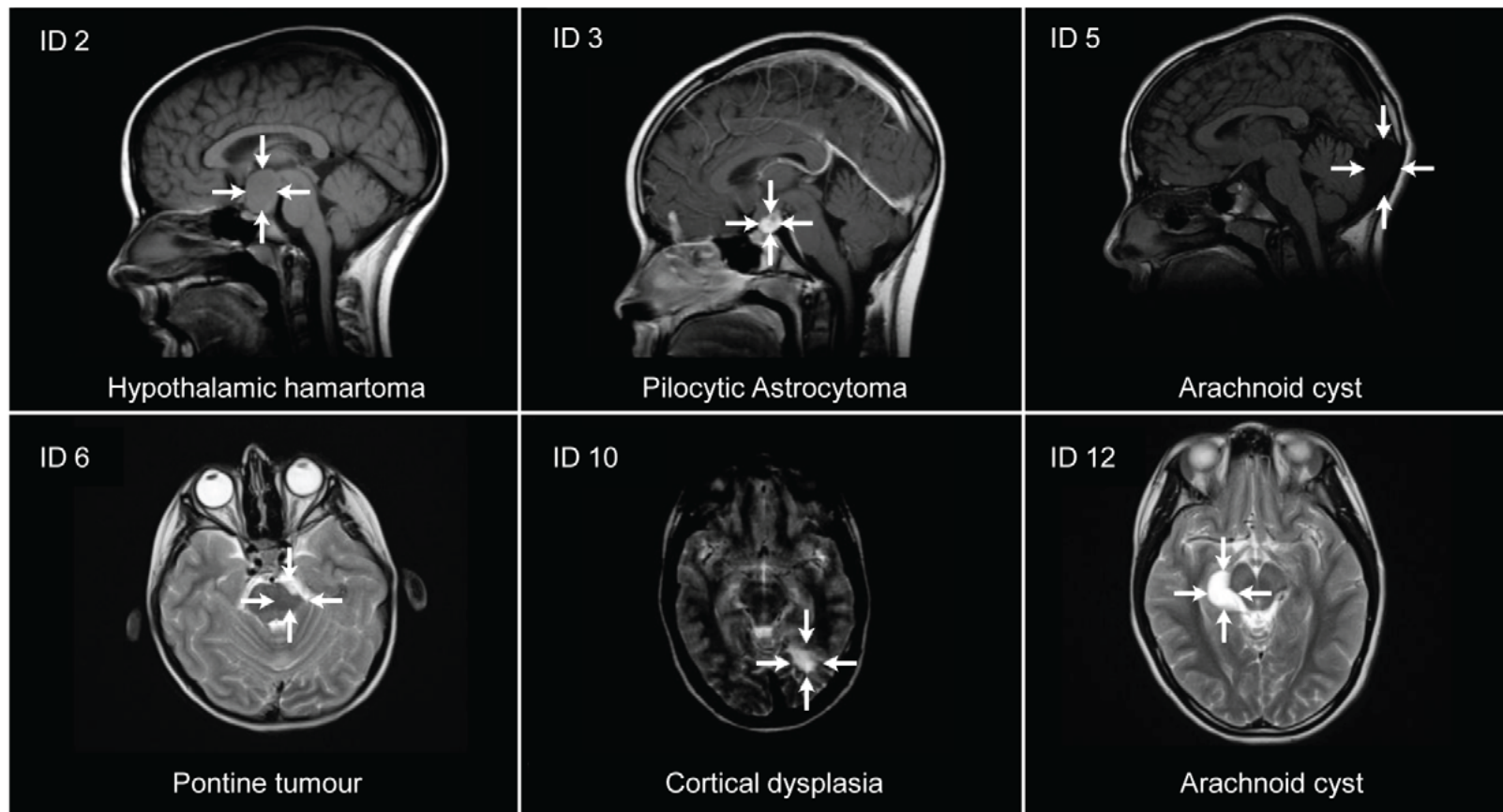


Figure 1. Brain MRI of newly diagnosed pathology. Pathological brain MRI scans from 6 representative girls with precocious puberty and no other CNS symptoms. ID indicating their identification number (see Table 2).
doi:10.1371/journal.pone.0029829.g001

Pathological and Incidental Findings on Brain MRI in a Single-Center Study of 229 Consecutive Girls with Early or Precocious Puberty

Signe Sloth Mogensen¹, Lise Aksglaede¹, Annette Mouritsen¹, Kaspar Sørensen¹, Katharina M. Main¹, Peter Gideon², Anders Juul^{1*}

¹ Department of Growth and Reproduction, Rigshospitalet, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark, ² Department of Radiology, Rigshospitalet, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

January 2012 | Volume 7 | Issue 1 | e29829

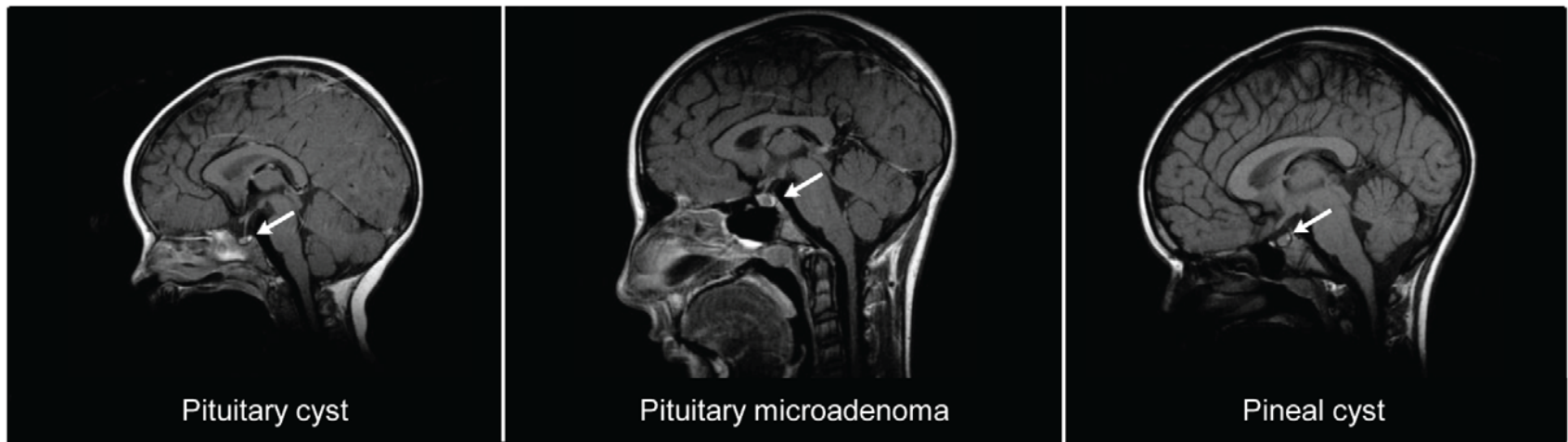


Figure 2. Brain MRI scans of girls with incidental findings. Typical incidental MRI findings in the CNS from three representative girls with early or precocious puberty.

doi:10.1371/journal.pone.0029829.g002

Pathological and Incidental Findings on Brain MRI in a Single-Center Study of 229 Consecutive Girls with Early or Precocious Puberty

Signe Sloth Mogensen¹, Lise Aksglaede¹, Annette Mouritsen¹, Kaspar Sørensen¹, Katharina M. Main¹, Peter Gideon², Anders Juul^{1*}

¹ Department of Growth and Reproduction, Rigshospitalet, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark, ² Department of Radiology, Rigshospitalet, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

January 2012 | Volume 7 | Issue 1 | e29829

Abstract

Central precocious puberty may result from organic brain lesions, but is most frequently of idiopathic origin. Clinical or biochemical factors which could predict a pathological brain MRI in girls with CPP have been searched for. With the recent decline in age at pubertal onset among US and European girls, it has been suggested that only girls with CPP below 6 years of age should have brain MRI performed.

Objective: To evaluate the outcome of brain MRI in girls referred with early signs of puberty in relation to age at presentation as well as clinical and biochemical parameters.

Method: A single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty who had brain imaging performed. We evaluated medical history, clinical and biochemical factors, and four groups were defined based on the outcome of their MRI.

Results: Thirteen out of 208 (6.3%) girls with precocious puberty, but no other sign of CNS symptoms, had a pathological brain MRI. Importantly, all 13 girls were above 6 years of age, and 6 girls were even 8–9 years old. Twenty girls (9.6%) had incidental findings on brain MRI. Furthermore, 21 girls had known CNS pathology at time of evaluation. Basal LH was significantly higher in girls with newly diagnosed CNS pathology compared to girls with a non-pathological MRI ($p = 0.025$); no cut of value was found as values overlapped.

Conclusion: A high frequency of 6–8 year old girls with precocious puberty in our study had a pathological brain MRI, which could not be predicted from any clinical nor biochemical parameters. Thus, we believe that girls with precocious pubertal development of central origin before 8 years of age should continue to be examined by a brain MRI.

Anamnesi: comparsa di caratteri sessuali secondari prima degli 8 anni

Esame clinico: stadiazione puberale e velocità di crescita

Telarca

Eco pelvica

−

+

**Telarca
premature**

Controllo clinico a 3 mesi

Telarca e pubarca

Eco pelvica
Rx età ossea

+

+

−

−

+

+

Utero >3,5 cm
Differenziazione collo-corpo
linea vacuità endometriale
e/o età ossea avanzata

Test GnRH ev
o GnRH analogo

Risposta puberale

RMN cerebrale

Eco negativa e
età ossea regolare

**Telarca e/o
Pubarca premature**

Controllo clinico a 3 mesi

Risposta puberale

**Pubertà precoce
centrale**

Valutazione trattamento
con GnRHa

Pubarca

Rx età ossea

−

Regolare

+

Avanzata

Test ACTH

−

+

Risposta aumentata 17-OH P

**Sindrome
adrenogenitale**
Deficit 21OH late onset

Valutare se trattare

Figura 1. Femmina: percorso diagnostico nelle precocità puberali.

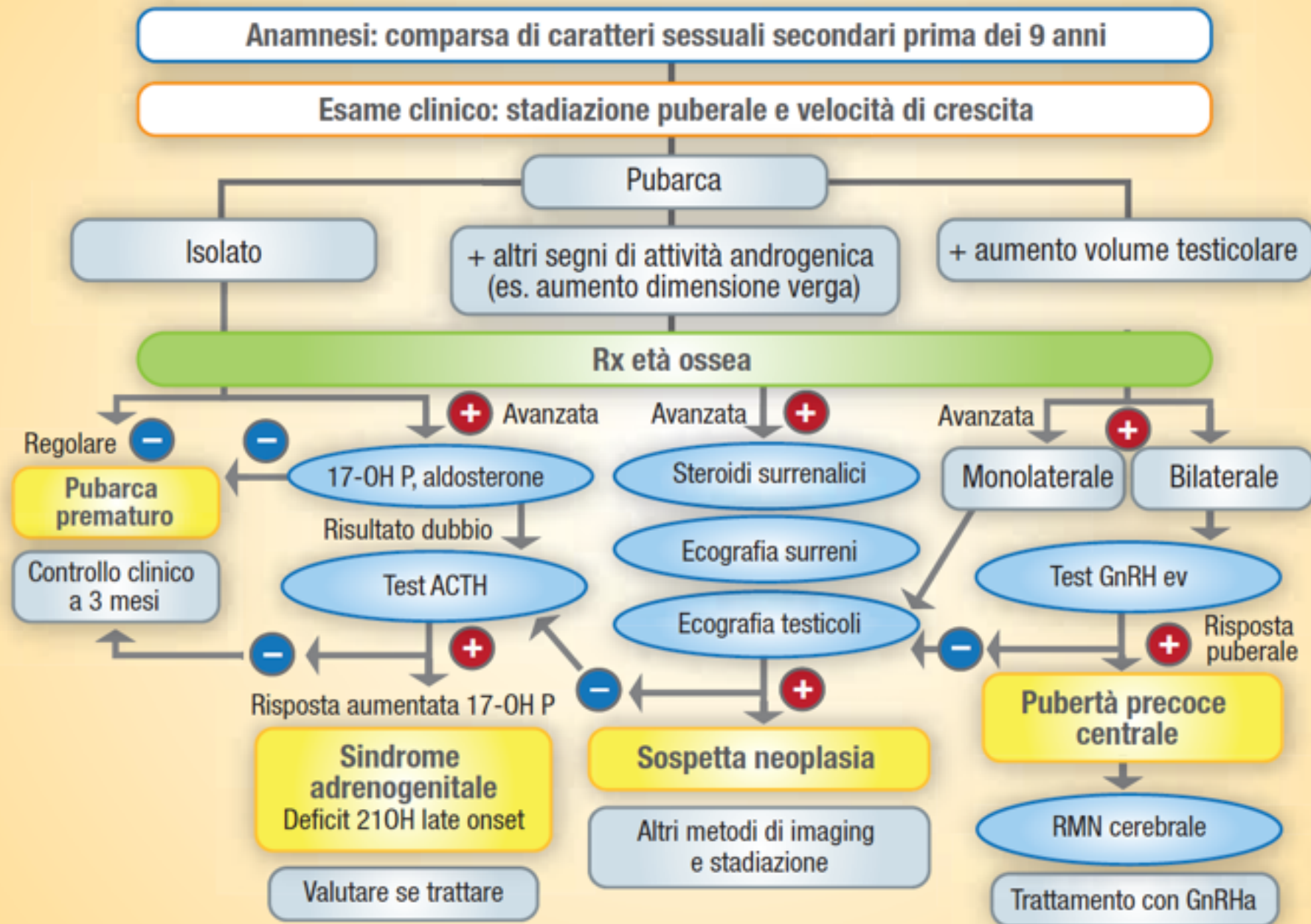


Figura 2. Maschio: percorso diagnostico nelle precocità puberali.

Follow-up

- Valutazione clinica
- Ecografia pelvica

Precocità puberali non patologiche

- bambine -

- accelerazione semplice della pubertà (inizio tra gli 8 e 9 anni)
- telarca prematuro
- pubarca prematuro

Telarca prematuro nella bambina

- seno di dimensioni modeste e bilaterale
- assenza di pigmentazione delle areole
- assenza di modificazioni dei capezzoli
- assenza di altri segni di estrogenizzazione

Telarca prematuro



Telarca prematuro



Comparsa precoce dei segni puberali - bambine -

follow up di una bambina con telarca prematuro
(dopo 3-6 mesi):

- Valutazione clinica dei segni puberali

progressione del telarca, velocità di crescita

- Ecografia pelvica

aumento o meno delle dimensioni dell'utero

In caso di avanzamento evidente (ri)valutare il
quadro ormonale (possibilità di telarche variant)

Pubertà precoce (f)

Età:	< 8 aa.
Segni puberali:	> T2 e P2
tero:	> 3.6 cm di lunghezza
età ossea:	> 2 aa rispetto all'E.A.

Pubertà precoce non trattata

- Riduzione della statura finale
- Problemi comportamentali e/
o emozionali

PUBERTA' PRECOCE CENTRALE NEL BAMBINO

- Molto più rara
- 1 segno: aumento bilaterale e simmetrico dei testicoli (30x20mm - 4 ml)
 - accelerazione staturale con progressione rapida della età ossea.
 - problemi caratteriali

CONCLUSIONI

Diagnosi di PPC: clinica:
sviluppo del seno prima degli 8 anni
dei testicoli prima dei 9 anni

Frequenza delle cause tumorali nei maschi

RM cerebrale sistematica

Rassicurare i genitori e i bambini sulla evoluzione a lungo termine (statura, fertilità..)

Tabella 3

Diagnosi di pubertà precoce centrale

Clinica

- Segni di attivazione dell'asse ipotalamo-gonado-ipofisario nelle femmine prima degli 8 anni e nei maschi prima dei 9 anni:
 - stadio mammario B>2 e aumentato volume uterino nelle femmine (diametro longitudinale $\geq 3,6$ cm)
 - volume testicolare ≥ 4 ml nei maschi
- Aumentata velocità di crescita
- Età ossea > età cronologica, età ossea superiore di 2 DS rispetto all'età cronologica

Biochimica

- Aumentata secrezione di LH basale o dopo stimolo